

Pneumococcus infekciók a gyakorlatban

Dr. Kovács Gábor

Szt. István Kórház és Szt. László kórház, Budapest

Az ilyen jellegű cikkek általában a tárgyalt patogén jelentőségének kiemelésével kezdődnek. Ez alól ez a közlemény sem kivétel, de a szerzőnek könnyű dolga van, mert nehéz túlhangsúlyozni a *Streptococcus (S.) pneumoniae* – a pneumococcus – jelentőségét. Az első táblázatban feltüntetésre kerültek azok a légúti infekciók, amelyekben a pneumococcusnak szerepe van. Zárójelben került feltüntetésre, hogy az adott kórképben milyen gyakran izolálható, azaz „hányadik helyen” áll (1. táblázat). A 2. táblázatban a további fontos pneumococcus okozta infekciókat tüntettük fel.

Egyes infekciók „csak” gyakoriságukkal tűnnek ki, míg másoknál a letalitás is jelentős. E tekintetben külön ki kell emelni a pneumóniát. Egyesült Államokban történt vizsgálatban azt találták, hogy évente kb. 400 000 - 500 000 esetben fordulhat elő *S. pneumoniae* okozta pneumonia, amelynek az átlagos halálozása 5-10%. Abban az esetben, ha ez a tüdőgyulladás bakterémiával jár, az 50 év felettiek esetében a letalitás megközelítette a 30%-ot. Pontos hazai adatok (még) nem állnak rendelkezésre, de Szalka A. becslése szerint a *S. pneumoniae* okozta pneumonia letalitása 1000 és 6000/év között becsülhető Magyarországon.

A letalitás jóval alacsonyabb akut bakteriális otitis media esetén, azonban ez az infekció „gyakoriságával tűnik ki”. Azonban a fentebb említett „csak” jelző elhagyandó, mert az adekvátan kezelés nem könnyű, és kialakulhat halláskárosodás is. Nem elhanyagolható a nagy antibiotikum felhasználás és a betegség miatt bölcsődéből, óvodából való kimaradás, ennek következtében szülői munkakiesés. Ezen, napjainkban egyre fontosabbá váló gazdasági szempontok mellett kiemелendő, hogy szövődményként meningitis is kialakulhat.

A *S. pneumoniae* nem csak a légúti infekciók egyik leggyakoribb, legfontosabb kórokozója, hanem a területen kialakult invazív fertőzések egyik igen fontos patogénje. Korábbi vizsgálatban azt igazolódott, hogy a *Neisseria meningitidis* C okozta járvány idején a Szent László Kórházban meningitiszes betegek liquorából izolált leggyakoribb kórokozó a *S. pneumoniae* volt (14.). Egy másik retrospektív vizsgálatban azt tapasztaltuk, hogy az invazív *S. pneumoniae* infekciók száma felnőtt korban nem csökkent, sőt kissé növekedett. Mészner és Szabó, tíz év anyagát áttekintő posztmortem adatokon alapuló vizsgálatukban azt találták, hogy a védőoltásokkal megelőzhető megbetegedések közül meghaltak közel fele (139 elhunytból 59-en) *S. pneumoniae* okozta meningitisben szenvedett.

A nemzetközi kitekintés sem mutat jobb képet. Pastor és munkatársai felmérése szerint az USA-ban 100 000 lakosból 22 esetben kell invazív *S. pneumoniae* infekcióval számolni évente. Ekdahl és munkatársai azt találták, hogy Svédországban 15/év volt az invazív pneumococcus infekció előfordulása 100 000 lakosra vetítve 1996-ban. Érdekes, hogy ez az arány 1981-ben 5,2/100 000 volt. Több egyéb vizsgálat is azt igazolta, hogy az újabb és újabb antibiotikumok birtokában az invazív pneumococcus infekciók előfordulása, ennek következtében kialakult halálozás nem csökkent, sőt inkább emelkedett.

Kérdés, mi lehet ennek az oka?

A válasz összetett, legalább három részre bontható.

1. Egy-egy kórokozót kivéve, a baktériumok „sikeresen” védekeznek az antibiotikumokkal szemben. Ez a rezisztencia-növekedés sajnos a *S. pneumoniae*-t sem kímélte. A nemzetközi tendenciák egyértelműen a pneumococcusok penicillin rezisztenciájának növekedését írják le. Hazánk sem kivétel, de a helyzet közel sem annyira aggasztó, mint az 1970-es, 80-as években volt. Kétségtelen, hogy a penicillinre nem érzékeny törzsek száma nem változott, de ezen belül a mérésükkel érzékeny és a rezisztens (más meghatározás szerint a magas fokban rezisztens) törzsek arányában változás állt be. Ennek az a jelentősége, hogy a penicillinre mérsékelten érzékeny törzsek általában érzékenyek amoxicillinnel/ampicillinnel és cefotaximmal/ceftriaxonnal szemben. (Az első és második generációs cephalosporinok, és az orális harmadik generációs készítmények csak penicillinre érzékeny pneumococcus törzsek ellen hatékonyak biztonsággal.) Meg kell azonban jegyezni, hogy az aminopenicillint emelt dózisban (pl. amoxicillin esetében 90–120 mg/tskg) kell alkalmazni. Átlagos testsúlyú felnőtt esetében ez elég

komoly dózist jelent. (Ráadásul, napjainkban az „átlagosnak” jelzett testsúly nem csak felnőtt de gyermekkorban is növekvőben van.). Ki kell emelni, hogy a penicillinek béta-laktám antibiotikummal szembeni rezisztenciája nem a béta-laktamáz enzim termelésén, hanem a penicillin kötő fehérje megváltozásán alapszik, ezért béta-laktamáz gátlóval kiegészített aminopenicillin adása *S. pneumoniae* okozta infekció esetén semmi előnyt nem jelent, csak a mellékhatások gyakorisága növekszik meg. Nem annyira kedvező a helyzet a gyermekkorban alternatív szerként alkalmazandó készítményeknél. A sulfamethoxazol/trimethoprimmel szembeni rezisztencia nehezen vizsgálható, de a rendelkezésre álló hazai adatok szerint közel 70%. Jobb, de nem kielégítő a helyzet makrolidok esetén. A pneumococcusok hazánkban mintegy 40%-os makrolid rezisztenciát mutatnak. Tudni kell azt, hogy pneumococcusok esetén a makrolid antibiotikumok között teljes keresztrezisztencia van, tehát, ha az egyikre rezisztensnek adja meg a laboratórium, a másik sem adható. A felnőttkorban alternatív – vagy napjainkban gyakran már első választásként – alkalmazott respiratorikus fluorokinolonok (moxifloxacin, levofloxacin) in vitro aktivitása kiváló, de – levofloxacinra vonatkozó adatok szerint – nem 100%-os. A glycopeptidek (vancomycin) 100%-ban hatékonyak in vitro, de elsősorban meningitisben alkalmazásával kapcsolatban ellentmondások vannak. Nem lényegtelen, hogy a vancomycin szérumszintjét a terápia során legalább 3 naponta monitorozni kell, azaz kellene. E rövid áttekintésből is látszik, hogy az antibiotikum választás nem könnyű feladat a különböző pneumococcus okozta infekciókban.

Tájékoztatásul az OEK (Országos Epidemiológiai Központ) 2005-ben közzétett adataiból közöljük az ambuláns betegeknek tapasztalt rezisztencia viszonyokat (1. ábra).

2. Tovább bonyolítja a képet Austrian és Gold 1964-ben közzétett, már-már klasszikusnak mondható vizsgálata. Ők azt találták, hogy az adekvát antibiotikum kezelésben részesült pneumococcus okozta pneumóniában szenvedő betegeknek, amennyiben bakterémia alakul ki, a halálozás 17%. További érdekes megfigyelésük az volt, hogy az első öt napban az antibiotikum terápia nem befolyásolta, a halálozást, az csak a továbbiakban jelentet előnyt. (Ma, a sepsis pontosabb patogenezise ismeretében, ennek a megfigyelésnek az alapját meg tudjuk magyarázni).

3. Növekszik a csökkent védekezőképességű betegeknek a száma. És itt nem csak a minden szempontból jól körülhatárolt immundeficienciákra (veleszületett ill. szerzett) kell gondolni, hanem az onkohematológiai betegekre, transzplantáltakra, szteroid terápiaiban részesülőkre. Mindezek

mellett keveset gondolunk arra, hogy a szinte népbetegségnek számító diabetes mellitusban is csökken az infekciók elleni védekezés. Egyéb belgyógyászati betegségekben (pl. vese-, májelégtelenség), tüdőgyógyászati kórképekben (pl. COPD) szintén szisztémás vagy lokális fertőzésekkel szembeni csökkent védekezőképességgel kell számolni. Külön ki kell emelni a splenectomizáltak csoportját. Akár alapbetegség, akár trauma miatt kerül sor a lépeltávolításra, az ilyen betegeknek, vagy már egészségesnek tudott embereknél, gyakrabban kell invazív pneumococcus fertőzéssel számolni. Talán nem véletlen, hogy a nem szaksajtóban is kiemelték ezen csoport pneumococcus elleni vakcinációját. Ma már világos, hogy önmagában az idős kor is a fertőzésekkel és így a *S. pneumoniae*val szemben is fokozott fogékonytságot jelent.

Ezek a tényezők együttesen vezethetnek oda, hogy az invazív pneumococcus infekciók és az ennek következtében beállt halálozás napjainkra sem csökkent. Ezért jelenleg is érvényesek a már említett Austrian és Gold megállapításai: foglalkozni kell a megelőzés kérdéseivel.

Pneumococcus infekciók megelőzése

A *S. pneumoniae*-t egymástól függetlenül Sternberg és Pasteur izolálta az Egyesült Államokban illetve Franciaországban 1881-ben. Közel tíz évvel később Neufeld ismerte fel a később róla elnevezett tokduzzadási reakciót. A megelőzésben ennek a toknak kiemelt szerepe van. Schiemann és Casper 1927-ben figyelte meg, hogy egerekben a kapszuláris poliszacharid immunogén. Öt évvel később közölték, hogy a poliszacharid tok határozza meg a szerotípust. Ebben az évben (1932) már 32 szerotípust ismertek. Napjainkban az ismert szerotípusok száma meghaladja a 90-et.

Jelenleg a megelőzés alapja a különböző szerotípusok elleni vakcináció. Sajnos az összes szerotípus ellen nincs védelem, de nem is kell. Az egyes szerotípusok nem egyforma gyakorisággal vesznek részt a különböző infekciókban. Továbbá eltérés van a különböző életkorban előforduló szerotípusok között is. Fontos, hogy korlátozott azon szerotípusok száma, amelyek kitűnnek multirezisztens tulajdonságukkal.

Jelenleg két eltérő haptén alapú oltóanyag áll rendelkezésre. Az egyik a polysacharida alapú vakcina, amely 23 szerotípus ellen véd, és az úgynevezett conjugált vakcina, ahol a haptén egy peptid. Ezen utóbbi, conjugált vakcina jelenleg 7 szerotípus ellen nyújt védelmet, de előrehaladott kísérletek folynak 11 ill. ennél több szerotípust tartalmazó conjugált vakcinák kifejlesztésére.

A két vakcinatípus eltérő módon stimulálja az immunrendszert. A részletek mellőzésével annyi mondható el, hogy a conjugált vakcina T dependens, tartós immunmemória alakul ki, boosterelhető. A T dependens volta miatt már két éves kor alatt is adható, ekkor is immunogén. Fontos lehet, hogy a conjugált vakcina befolyásolhatja a hordozó állapotot is. A polysacharida vakcina T independens, nem boosterelhető.

Egy védőoltás csak akkor ajánlható, ha a vakcina a valószínű megbetegedést az in vitro adatok alapján nagy valószínűséggel „kivédi”. Ehhez ismerni kell a *S. pneumoniae* szerotípusok gyakoriságát az egyes kórképekben. Korábban Marton A. közölt hazai *S. pneumoniae* szerológiai adatokat, azonban ebben a vizsgálatban nem volt elkülönítve az invazív és nem invazív kórképekben előforduló szerotípusok gyakorisága. Ez a vizsgálat elsősorban a rezisztens pneumococcusok vizsgálatát célozta, vélhetőleg ennek köszönhető, a *S. pneumoniae* 19A szerotípus dominanciája. Mivel a legnagyobb halálozással az invazív fertőzések járnak, ezért az ilyen kórképekben gyakori szerotípusok ismerete igen fontos. Erre nyújt adatokat Pásztor vizsgálata, aki a Szent László Kórházban 2000 és 2004 között invazív infekciókból izolált *S. pneumoniae* törzsek szerotípusát vizsgálta. Azt találta, hogy az invazív mintából származó izolátumok 22 szerotípusba tartoztak. A törzsek 50%-a a potenciálisan penicillin rezisztens szerotípusok közül került ki (6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F). Az invazív izolátumok 47%-a a 7 valens vakcina törzs tagja. Az invazív izolátumok 82%-a (16 szerotípus) tartozott a 23 valens vakcina törzs tagjai közé (1., 2. ábra). Ezen adatok alapján azt lehet mondani, hogy a hazai szerotípus megoszlást figyelembe véve, a polysacharida vakcina olyan hatékony lehet az invazív pneumococcus infekciók kivédésében, mint ahogy az USA és Nyugat Európa nagy részén tapasztalták.

Kit, kiket vakcináljunk pneumococcus elleni védőoltással?

A válasz jelentős részben lerövidül. A jelenlegi adatok szerint 2009-től az oltási naptárba bekerül a 7 valens conjugált vakcina. Tehát, lényegében a polysacharida vakcina indikációját kell tisztázni. Erre elegendő a CDC javaslatát idézni:

A 23 valens pneumococcus elleni polysacharida vakcina indikációi:

Immunkompetens emberek:

- o 65 éves, vagy idősebb emberek
- o 2–64 év között:
 - o kardiomiopátia, pangásos szívelégtelenség, kardiovaszkuláris megbetegedés

- krónikus tüdő betegségek (COPD, emphysema)
- alkoholizmus, májbetegség
- liquor csorgás, cochlea implantáció
- funkcionális vagy anatómiai asplenia
- speciális helyzet: indián, alaszakai bennszülött

Immunkompromittáltak:

- 2 éves, vagy idősebb:
 - HIV fertőzött, leukémia, lymphoma, Hodgkin betegség, myeloma multiplex, generalizált malignoma, krónikus veseelégtelenség, nephrosis szindróma, immunsuppressív kezelésben részesülők (kemoterápia, steroid, stb.) szerv és csontvelő transzplantáltak.

Fontos meghatározni, hogy gyermekkorban van-e helye, és ha igen hol, a polysacharida vakcinának? Az immunkompromittált embereket elsősorban az invazív infekcióktól kell védeni. A 2. ábrából is látszik, hogy a 23 valens vakcina „lefedettsége” közel duplája mint a 7 valens vakcináé. A 7 valens vakcina lefedettségéből kimarad néhány fontos szerotípus (pl. 19A). Éppen ezért az a javaslat, hogy csökkent védekező-képességű gyermeknek 8 hét különbséggel alkalmazzuk a conjugált vakcinát, majd 8 hét múlva 23 valens polysacharida vakcina. Tíz éves korig 5 év évente a polysacharida vakcinát meg kell ismételni. Conjugált vakcina után, a fenti rizikócsoporthal nem rendelkező pacienseknél 23 valens pneumococcus elleni vakcinát nem kell alkalmazni.

Összefoglalás

A pneumococcus infekciók napjainkban sem veszítettek jelentőségükből. Bár rendelkezünk több hatékony antibiotikummal, az optimális gyógyszer, amely mellékhatás mentesen 100%-ban hatékony, még várat magára. Jelenleg két típusú vakcina is elérhető. A 7 valens conjugált vakcina 2 éves kor alatt is adható, a közeljövőben az oltási naptárba is bekerül. Mindezek mellett nem vesztett jelentőségéből a 23 valens polysacharida vakcina, amelynek indikációs köre változatlan. Elsősorban felnőtteknek ajánlott, de bizonyos alapbetegséggel rendelkezőknél – a conjugált vakcina után – gyermekkorban is javasolt az alkalmazása.

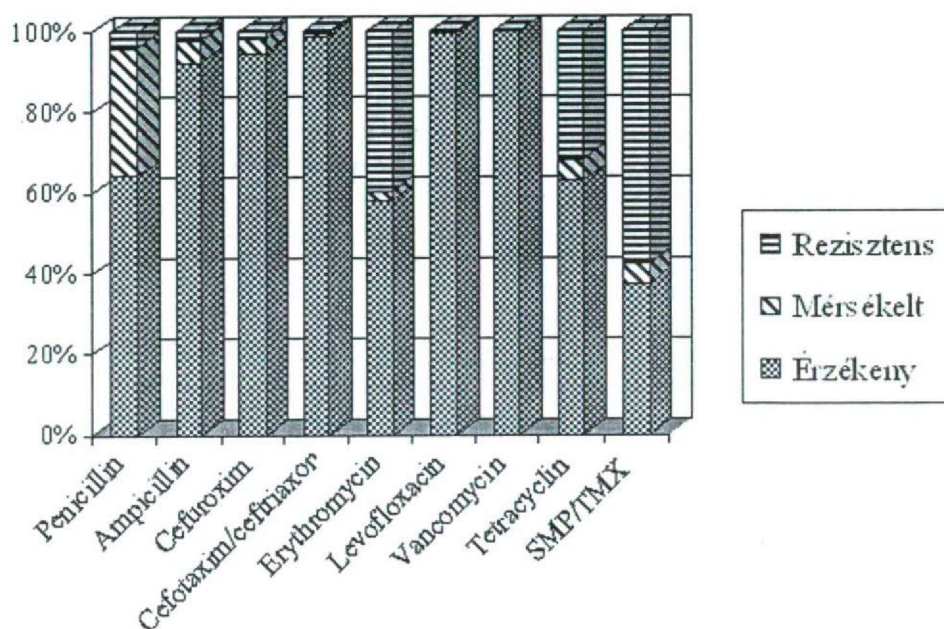
1. táblázat. Streptococcus pneumoniae szerepe légúti infekciókban

Területen kialakult pneumonia	(1)
COPD akut exacerbációja	(3)
Akut bakteriális rhinosinusitis	(1)

Akut bakteriális otitis media (1)
 Mastoiditis
 Ethmoiditis

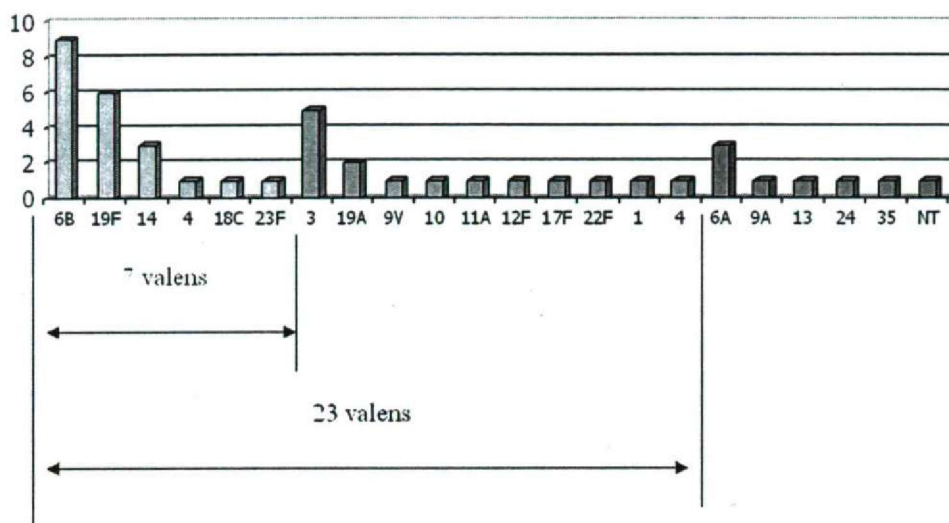
2. táblázat. *Streptococcus pneumoniae* okozta fontos infekciók (kivéve a légúti fertőzéseket)

meningitis
 szepszis
 bakteriémia
 agytályog
 endocarditis
 peritonitis
 cellulitis
 arthritis



(SMP/TMX: sulfamethoxazol/trimethoprim)

1. ábra. Ambuláns mintából izolált *S. pneumoniae* törzsek antibiotikum érzékenysége 2005-ben. (OEK adatok)



2. ábra. Szerotípus megoszlás a vakcina típusok szerint

Irodalom

- 1., Austrian R., Gold J: Pneumococcal bacteraemia with especial reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-776.
- 2., Cizman M, Paragi M., Jovan-Kuhar N., et al: Antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* in Slovenia, 1993-1995. *Scand J Infect Dis* 1997;29:251-254.
- 3., Ekdahl K., Martensson A., Kamme C: Bacteremic pneumococcal infections in Southern Sweden 1981-1996: Trends in incidence, mortality age-distribution, serogroups and penicillin-resistance. *Scand J Infect Dis* 1998;30:257-262.
- 4., Fenol A., Martin Bourgon C., Munoz R. et al: Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991;13:56-60.
- 5., Hedlund J., Sörberg M., Normark B.N., Kronvall G: Capsular types and antibiotic susceptibility of invasive streptococcus pneumoniae among children in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2003;35:452-458.
- 6., Johnson A.P., Speller D.C.E., George C. et al: Prevalence of antibiotic resistance and serotypes in pneumococci in England and Wales; results of observational survey in 1990 and 1995. *BMJ* 1996;312:1454-1456.

- 7., Lee C-Y., Chui C-H., Huang Y-C. et al: Invasive pneumococcal infections: a clinical and microbiological analysis of 53 patients in Taiwan. Clin Mikrobiol Infect 2003;9:614-618.
- 8., Marton A. Munoz E., Tomasz A. et al: Extremely high incidence of antibiotic resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. J Infect Dis 1991;163:542-548.
- 9., Marton A.: Epidemiology of resistant pneumococci in Hungary. Microb Drug Res 1995;1:127-130.
- 10., Mészner Zs., Szabó Zs. Védőoltásokkal megelőzhető fertőzésben meghalt betegek a Szent László Kórházban (1993-2003). Magyar Infektológiai Társaság Kongresszusa 2003, Gyula.
- 11., Musher D.M: *Streptococcus pneumoniae*. In Principles and practice of infectious diseases. Ed: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. 2000.
- 12., Pantosti A., D'Ambrosio F., Tarasi A. et al: Antibiotic susceptibility and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing meningitis in Italy, 1997-1999. Clin Infect Dis 2000;31:1373-1379.
- 13., Pastor P., Medley F., Murphy T.V: Invasive pneumococcal disease in Dallas County, Texas: Results from population-based surveillance in 1995. Clin Infect Dis 1997;26:590-595.
- 14., Pásztor M., Purulens meningitisek előfordulása meningococcus járvány idején. Bakteriológiai vándorgyűlés. Pécs. 2000.
- 15., Pásztor M., Kovács G.: Új *S.pneumoniae* ellenes antibiotikumok – szükséges-e a pneumococcus ellenes vakcináció? Magyar Infektológiai Társaság Kongresszusa 2000, Budapest
- 16., Pásztor M: Invazív *Streptococcus pneumoniae* infekciókból izolált törzsek szerotípus és antibiotikum érzékenységének meghatározása. Lege Artis Medicinae 2005;15:927-931.
- 17., Plouffe J.F., Breiman R.F., Facklam R.R. et al: Bacteremia with *Streptococcus pneumoniae*. JAMA 1996;275:194-198.
- 18., Recommendations and Report: Preventing pneumococcal disease among infants and young children. MMWR 2000;49:RR-9.
- 19., Szalka A., Ferenc A., Prinz Gy., Bán É: Bakteriemiával járó *Streptococcus pneumoniae* fertőzések felnőttkorban. Orv Hetilap 1987;128:559-562.
- 20., von Kries R., Siedler A., Schmitt H.J., Reinert R.R: Proportion of invasive pneumococcal infections in German children preventable by pneumococcal conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2000;31:482-487.